

Petri J. Vainio

LT, dosentti

Klininen opettaja (farmakologia ja lääkekehitys), Turun yliopisto ja Tyks

Suodatusta, sekreetiota ja takaisinimeytymistä

Joka neljäs lääkeaine poistuu elimistöstä pääasiassa virtsan mukana. Munuaisten vajaatoiminnassa lääkkeitä suodattuu tavanomaista vähemmän alkuvirtsaan, jolloin lääkkeiden puhdistuma pienenee ja altistus kasvaa. Muutokset voivat vaarantaa turvallisen lääkehoidon toteutuksen.

Munuaiset ovat elimistöön päässeiden vierasaineiden ja niiden aineenvaihduntatuotteiden tärkein eritystie. Virtsan erittyminen on joka neljännän lääkeaineen tärkein poistumisreitti. Lisäksi useimpien lääkkeiden vesiliukoiset metaboliitit erittyvät virtsaan. Munuaisten toiminnan heikkeneminen iän, sairauksien tai vierasaineiden vuoksi muuttaa monen lääkkeen farmakokinetiikkaa ja vaikuttaa lääketurvallisuuteen.

Vain vapaa lääkeaine suodattuu

Munuaisten kautta kulkee levossa noin viidennes sydämen minuutti-

tilavuudesta. Terveiden munuaisten läpi kulkevasta plasmasta taas noin viidennes suodatetaan alkuvirtsaksi. Munuaiskeräset eivät valikoi, vaan kaikki albumiinia pienempi suodattuu. Perinteisistä pienmolekyyleistä siis vain proteiiniin sitoutunut osuus jää suodattumatta. Passiivisesti suodattuvan plasman proteiineihin sitoutumattoman lääkeaineen munuaispuhdistuma voisi näin olla enintään glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) verran eli

$$Cl_{ren(max)} = GFR = minuuttilavuus * 1/5 * (1-Hkr) * 1/5$$

[esimerkiksi: $6 \text{ l/min} * 1/5 * 0,55 * 1/5 = 130 \text{ ml/min}$].

Glomerulusten toiminnan lisäksi lääkeaineen sitoutuminen proteiiniin vaikuttaa munuaispuhdistumaan. Suodatksesta johtuva munuaispuhdistuma on vapaan lääkeaineen osuuden (f_u) ja GFR:n tulo. Plasmasa täysin vapaana olevasta, puhtaasti suodattumalla erittyvästä lääkeaineesta poistetaan munuaisissa siis

$$E = GFR * f_u / \text{munuaisverenkierto} = 130 \text{ ml/min} / 1200 \text{ ml/min} = 11 \%$$

munuasiin tulevan lääkeaineen määrästä eli varsin vähän.

Koska terveissä munuaisissa vain vapaa lääkeaine suodattuu, todellinen munuaispuhdistuma on yleensä huo-

mattavasti pienempi kuin 130 ml/min, vaikka merkittävää takaisimeytymistä ei olisiakaan. Munuaispuhdistuma voidaan esittää myös erityisnopeuden ja plasman lääkepitoisuuden suhteena ja sen voidaan ajatella edustavan sitä plasmatilavuutta, jossa olevaa lääkeainemäärää vastaava määrä eritetään valitussa aikayksikössä. Lähinnä passiivisesti suodatettavia suuren munuaispuhdistuman lääkkeitä ovat muun muassa aminoglykosidiantibiootit, joiden (munuais)puhdistuma on yleensä 2/3–4/5 GFR:stä.

Munuaisten vajaatoiminnassa GFR on heikentynyt. Tällöin lääkkeitä suodatetaan tavanomaista vähemmän alkuvirtsaan. Vähentynyt suodatus johtaa pääasiassa munuaisten kautta erittyvien lääkkeiden puhdistuman pienenemiseen ja altistuksen kasvuun. Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa muutokset voivat järkyttää pahasti lääkehoidon tasapainoa (**taulukko 1**). Haittojen ja suoranaisten toksisuuden välttäminen vaatii tällöin annostelun muutosta tai lääkkeen vaihtoa (Tertti ja Metsärinne, tässä numerossa).

Passiivisen filtraation lisäksi lääkeaineita voidaan erittää virtsaan aktiivisesti, lähinnä proksimaalitubuluksesta. Tällöin munuaispuhdistuma on tyypillisesti glomerulusten suoda-

tusnopeuden ja vapaan lääkeaineen osuuden tuloa suurempi ja voi olla enintään munuaisten plasmavirtauksen verran eli noin 650 ml/min. Tosin aktiivisen sekreetion kapasiteetti voi rajoittaa puhdistuman tätä pienemmäksi. Bentsyyliipenisilliini on tyypillinen aktiivisesti eritettävä lääke. Sen erittymisestä noin 90 % on tubularrista kuljetusta ja vain 10 % suodatusta.

Influksiproteiinit siirtävät vierasaineita interstitiaalitalasta solun sisään. Näistä OAT3 kuljettaa bentsyyliipenisilliiniä tubulussoluun. Toinen aktiivisen erityksen mekanismi perustuu vierasaineita solusta poistaviin effluksiproteiineihin. Ne ilmestyvät tyypillisesti luminaalisesti kuten digoksiinia tubulusepiteelisolusta alkuvirtsaan kuljettava p-glykoproteiini.

Osa imeytyy munuaistubuluksista takaisin verenkiertoon

Suurin osa alkuvirtsaan suodatuneista suoloista, sokerista ja vedestä sekä huomattava osa lääke- ja vierasaineistakin imeytyy munuaistubuluksista takaisin verenkiertoon. Suodatus- ja sekreetiokapasiteetin lisäksi eliminaation kannalta on olennaista, kuinka suuri osa alkuvirtsaan päätyneestä vierasaineesta imeytyy takaisin. Net-

toeritys on suodatuksen, sekreetion ja takaisimeytymisen summa:

$$\text{eritys} = \text{suodatus} + \text{sekreetio} - \text{takaisimeytyminen}$$

Toisin kuin aktiivinen erityks, passiivinen takaisimeytyminen tapahtuu koko nefronin matkalla. Veden takaisimeytymisestä seuraa, että virtsan lääkeainepitoisuus pyrkii kasvamaan. Kasvava pitoisuus ja syntyvä konsentraatiogradientti suosivat myös vierasaineiden takaisimeytymistä veden mukana.

Takaisimeytymiseen vaikuttavat niin siirtäjäproteiinit kuin erittyneen aineen rasvaliukoisuus ja ionisoitumisen astekin. Viimeksi mainittuun vaikuttaa virtsan happamuus. Heikot hapot ovat happamassa alkuvirtsassa varautumattomia ja imeytyvät passiivisestikin takaisin verenkiertoon, mitä myrkytysten hoidossa toisinaan vähennetään virtsaa bikarbonaatilla alkalisoimalla.

Kun lääkeaineen happovakio (pKa) tunnetaan, ionisoituneen ja ionisoitumattoman muodon suhde on pääteltävissä Henderson-Hasselbalchin yhtälöstä:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$



Taulukko 1. Munuaisten vajaatoiminnan aiheuttamia farmakokinetiikan muutoksia.

Lääkeaine	Annoksesta erittyvä virtsaan	Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa
Aminoglykosidit	100 %	Puoliintumisaika pitenee monikymmenkertaiseksi.
Siprofloksasiini	30–70 %	Puoliintumisaika pitenee noin kaksinkertaiseksi.
Metronidatsoli	n. 10 %	Metaboliitit kertyvät.
Digoksiini	70 %	Puoliintumisaika kolminkertaistuu.
Ramipriilaatti*	100 %	Altistuminen nelinkertaistuu.
Metformiini	100 %	Puhdistuma pienenee neljännekseen.
Midatsolaami	<1 %	Vapaa fraktio kaksinkertaistuu, metaboliittien eliminaatio hidastuu.
Okskarbatsepiini	<1 %	Aktiivisen metaboliitin puoliintumisaika kaksinkertaistuu.
Pregabaliini	>75 %	Puoliintumisaika kolminkertaistuu.

*Ramipriilin aktiivinen metaboliitti

Kun virtsan pH on yleensä 6,0–6,5 ja ääriarvot suunnilleen 4,5–7,5, on ilmeistä, että munuais erityyksen pH-herkkyys koskee vain heikkoja happoja, joiden pKa on välillä 3,0–7,5. Hyvin matalan pKa:n hapot ovat lähes täysin ionimuodossa eivätkä suodatuttuaan juuri imeydy takaisin. Korkean pKa:n hapoista ei taas saa mainittavan suurta osuutta ionisoitumaan virtsan pH:ta nostamallaan. Emäsluonteisiin lääkkeisiin pätee kääntäen sama kuin happoihin. Virtsan pH:n muokkaus vaikuttaa niiden erittymiseen yleensä vähemmän kuin happoihin, kun alkuvirtsan on normaalistikin hapanta ja lääkkeet suurelta osin ionisoituneessa muodossaan.

Lääkkeet voivat heikentää munuaisperfuusiota

Tavallisin munuaistoksisuuteen johtava lääkevaikutus on munuaisten verenkierron heikkeneminen ja glomerulaarisen suodatuksen väheneminen. Tulehduskipulääkkeet hillitsevät tulehduksen välittäjäaineiden syntyä estämällä syklo-oksigenaasia. Sen tuotteista prostasykliini säätelee munuaiskeräsen tuovan arteriolin tonusta ja glomeruluksen verenvirtausta. Prostasykliinisysteemin estäminen poistaa suonta laajentavan mekanismin ja johtaa saapuvan verimäärän vähenemiseen ja perfuusiopaineen alenemiseen. Tulehduskipulääkkeiden munuaishaitat ilmenevät eritoten yliannostusten yhteydessä, iäkkäillä ja munuaisten vajaatoimintaa potevilla.

Angiotensiinikonvertaasin estäjät ja angiotensiinireseptorin salpaajat estävät angiotensiini II:n syntyä tai verisuonia supistavaa vaikutusta. Munuaisissa tämä ilmenee muun muassa glomeruluksen vievän arteriolin laajenemisena. Tämä on omiaan alentamaan munuaiskeräsen perfuusiopainetta. Angiotensiinijärjestelmän salpauksen alkuvaiheessa osalla potilaista näkyvä kreatiniinipitoisuuden nousu liittyy juuri glomerulusten vähentyneeseen perfuusioon ja hieman pienevään glomerulusten suodatusnopeuteen.

Munuaisten vajaatoiminnassa lääkkeitä suodatetaan tavanomaista vähemmän alkuvirtsaan. Vähentynyt suodatus johtaa pääasiassa munuaisten kautta erittyvien lääkkeiden puhdistuman pienenemiseen ja altistuksen kasvuun.

Tulehduskipulääkkeiden ja angiotensiinijärjestelmän vaimentajien yhteiskäyttö saattaa epidemiologisten tutkimusten perusteella lisätä munuaisten vajaatoiminnan vaaraa. Assosiaatiota, syy-seuraussuhteesta puhumattakaan, ei kuitenkaan ole kiistattomasti saatu osoitettua.

Yhteisvaikutusvaaran epäily ja uskotava mekanismi kannustavat kuitenkin välttämään yhdistelmää alentuneen munuaistoiminnan potilailla. Kun yhdistelmää käytetään hypovolemialla potilailla tai diureettien kanssa yhdessä, akuutin munuaisvaurion vaara kasvaa. Loop-diureetin, aldosteroniantagonistin ja tulehduskipulääkkeen yhdistelmä kuuluu niin ikään suuren riskin hoitoihin.

Munuaisten kuljettimet yhteisvaikutusten takana

Tubulaarinen sekreetio on tärkeä metotreksaatin eritystie. Influksi-proteiinit OAT1 ja OAT3 kuljettavat metotreksaatin tubulussoluun, josta effluksi-proteiinit MRP2 ja MRP4 pumppaavat sen virtsaan. Penisilliinit estävät metotreksaatin OAT-välitteistä kulkua tubulussoluun. Tällöin systeeminen metotreksaattipitoisuus voi nousta toksiseksi ja hematologisten haittojen vaara kasvaa. Riski on todellinen syöpien suuriannoksisissa metotreksaattihoidossa mutta vaikuttaa vähäiseltä reumatautien hoidossa käytettävien annoksien. Metotreksaatin munuaishaitat taas saattavat korostua estettäessä MRP-välitteistä effluksia ja annettaessa metotreksaatin näin kertyä tubulussoluun. Indometasiinin on kuvattu korostaneen metotreksaatin munuaistoksisuutta ja tässäkin

vaara liittyy lähinnä suuriannokseen metotreksaattihoitoon. Syklofosfamidi indusoi in vitro OAT-välitteistä influksia ja estää MRP-välitteistä effluksia, minkä voisi ajatella johtavan tubulaariseen toksisuuteen, mutta tällaisesta ei ole klinisiä raportteja.

Parhaiten tunnettu effluksi-proteiini p-glykoproteiini ilmenee myös munuaisissa, joissa se kuljettaa vierasaineita tubulussolujen luminaalisen kalvon läpi alkuvirtsaan. P-glykoproteiinin estäminen vaikka itrakonatsolilla, siklosporiinilla tai kinidiinillä hidastaa esimerkiksi digoksiinin erittymistä ja lisää digitalisintoksikaation vaaraa.

Munuaisten transportterien osuudesta lääkkeiden eliminaatioon tiedetään vasta vähän. On hyvin mahdollista, että lähivuosina kuvataan lukuisia kliinisesti merkityksellisiä munuaistason interaktioita, joissa influksi- tai effluksi-proteiinien estolla tai induktiolla on osuutensa. Glomerulaariseen filtraation tai tubulaarisen sekreetin muuttumiseen perustuvat interaktiot ovat kuitenkin paljon harvinaisempia kuin maksan metaboloivien entsyymien estosta johtuvat yhteisvaikutukset tai munuaisten vajaatoiminnasta aiheutuvat annostarkistuksen aiheet. ●